

JULKAISTU NUMEROSSA 3/2012

TEEMAT

Biologisten lääkkeiden turvamurheet

Sirkku Saarela, Jaana Vesterinen, Pekka Kurki

Biologiset lääkkeet ovat yleisesti ottaen turvallisia. Usein niiden haitat ovat toivotun farmakologisen vaikutuksen kääntöpuolia, kuten immunosuppressioon liittyvä infektioalttius. Turvaseurannan kannalta on tärkeää, että lääkkeen käyttäjät ja määrääjät ilmoittavat haitoista. Lisätietoja saadaan rekisteri- ja farmakoepidemiologisista tutkimuksista.

Erityisesti bioteknologisesti tuotettujen biologisten lääkkeiden käyttö on lisääntynyt nopeasti 2000-luvulla. Noin kolmasosa uusista ja kehitteillä olevista lääkeaineista on biologisia.

Bioteknologisesti valmistetut lääkkeet ovat pääasiassa sairaalavalmisteita. Usean bioteknologisesti

tuotetun lääkkeen annossa on siirrytty ihonalaiseen antoon, mikä sallii valmisteiden käytön avohoidossa. Yhä useampi lääkäri ja muu terveydenhuollon ammattilainen joutuu siis tekemisiin biologisten lääkkeiden kanssa.

Mikä biologisissa lääkkeissä on erityistä?

Biologiset lääkkeet ovat pääasiassa proteiineja, mutta ne voivat olla myös mukopolysakkarideja, nukleiinihappoja tai kokonaisia eläviä soluja. Lääkkeinä käytettyjä proteiineja tuotetaan geeniteknologisesti eri isäntäorganismeissa: bakteereissa ja hiivoissa sekä nisäkäs- ja hyönteissoluissa.

Bioteknologisesti valmistetut lääkkeet sisältävät useita vaikuttavan aineen hieman erilaisia versioita. Tuotantoprosessia pitää valvoa huolellisesti, jotta lääkevalmiste pysyisi jatkuvasti samankaltaisena kuin se oli tehoa ja turvallisuutta koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa.

Tulevaisuudessa biologiset lääkkeet ovat yhä useammin lääke–laiteyhdistelmiä, jossa laite voi olla biomateriaali tai erityinen antolaite.

Ovatko biologiset lääkkeet turvallisia?

Biologinen lääkevalmiste kontaminoituu helposti sen valmistuksen tai käytön aikana. Tämän takia biologisia lääkkeitä on käsiteltävä aseptisesti. Turvallisuuden kannalta tärkeää on raaka-aineiden hankinnan, valmistuksen, jakelun ja säilytyksen jatkuva tarkkailu sekä useiden taudinaiheuttajia toteavien ja poistavien menetelmien käyttö.

Ihmis- ja eläinperäisestä kudoksesta eristettyihin lääkeaineisiin liittyvistä turvallisuusriskeistä merkittävimpiä ovat virus- ja prioni-infektiot. Bioteknologisesti tuotettuihin lääkkeisiin liittyy samoja riskejä, jos valmistuksessa käytetään eläinperäistä materiaalia.

HIV-epidemia ja hullun lehmän tauti opettivat, että virus- ja prioni-infektioiden välttämiseksi on välttämätöntä kiinnittää huomiota lähtömateriaalin ja luovuttajien valintaan. Biologiset lähtömateriaalit ja valmisteet, erityisesti verivalmisteet, testataan nukleiinihappojen monistamiseen perustuvalla menetelmällä (PCR, NAT). Lääkeraaka-aineen luovuttajat testataan lisäksi vasta-ainetesteillä.

Tuotantomenetelmä kehitetään poistamaan mahdollisesti havaitsematta jääneet virukset. Matalaa pH:ta ja pepsiinikäsittelyä sekä detergenttikäsittelyä (S/D=solvent detergent) käytetään virusten tuhoamiseksi. Suodatus on kaikkein tehokkain virusten poistomenetelmä, koska se poistaa sekä

vaipallisia että vaipattomia viruksia.

Bioteknologisesti tuotettujen lääkkeiden turvallisuus ja teho paranevat tiedon ja kokemuksen kertyessä ja prosessitekniikan kehittyessä. Kromatografiset puhdistusmenetelmät ja suodatustekniikat paranevat ja näin saadaan biolääkkeistä puhtaampia ja homogeenisempia.

Valmistuksessa ja puhdistuksessa käytetyt menetelmät ovat monimutkaisia ja siten vaikeasti hallittavia. Menetelmien validointi on vaativaa, mutta välttämätöntä valmisteen tasalaatuisuuden takaamiseksi.

EMA koordinoi biologisten lääkkeiden valvontaa

Biologisia lääkkeitä koskevat samat tiukat vaatimukset kuin muitakin lääkkeitä. EU:ssa bioteknologisesti valmistettujen lääkkeiden, solu -ja geeniterapia- sekä kudostuotteiden valvontaa koordinoi Euroopan lääkevirasto EMA.

EMA määrittelee muiden johtavien lääkevalvontaviranomaisten kanssa biologisten lääkkeiden valvontakriteerit. EMA:ssa biologisia lääkkeitä arvioivat useat työryhmät ja komiteat, joihin on kerätty parhaita asiantuntijoita eri EU-maista.

Biologisten lääkkeiden valvonta vaatii eri maiden viranomaisilta tiivistä yhteistyötä sen takaamiseksi, että eri puolille maailmaa hajautettu tuotekehitys ja valmistus ovat asianmukaisia. Valmistusprosessiin liittyvien riskien takia rokotteilta ja verivalmisteilta vaaditaan eräkohtaista vapautusmenettelyä, josta vastaavat valmistajien ohella viranomaislaboratoriot.

Biologisten lääkkeiden haittavaikutusilmoituksiin kirjataan käytettävän biologisen valmisteen eränumero. Näin valmiste-eriin mahdollisesti liittyvät ongelmat voidaan jäljittää.

Biologisten lääkkeiden kliiniset ongelmat

Yleisesti ottaen biologiset lääkkeet ovat hyvin siedettyjä. Niillä on harvoin munuais- ja maksatoksisuutta, jotka ovat yleisimpiä kemiallisten lääkemolekyylien vakavia haittoja. Sydän- ja keskushermosto-oireet ovat myös yleisempiä kemiallisilla kuin biologisilla lääkkeillä.

Biologisilla lääkkeillä on kuitenkin omat tyypilliset haittansa (taulukko 1). Biologisten lääkkeiden turvallisuuteen liittyvät viranomaistoimenpiteet, kuten turvallisuusvaroitukset, käyttörajoitukset ja myyntiluvan peruutukset, johtuvat usein lääkkeen farmakologisista vaikutuksista tai ei-toivotuista immuunireaktioista.

Taulukko 1. Esimerkkejä bioteknologisesti valmistettujen lääkkeiden haitoista.

Lääkeaine	Käyttöalue	Farmakologiseen vaikutukseen liittyvät haitat	Muut haitat (immuunivälitteiset tai syy tuntematon)
Adalimumabi	Tulehdukselliset reumasairaudet Psoriaasi Crohnin tauti	Vakavat infektiot: <i>opportunistiset infektiot, latentin infektion aktivaatio</i> Immuunijärjestelmän häiriöt: <i>autoimmuunisairaudet</i> Kasvaimet: <i>lymfoproliferatiiviset sairaudet, lymfoomat, ihosyöpä</i>	Yliherkkyyssreaktiot: <i>allergiset, tehon menetys</i> Verenkuvamuutokset: <i>trombosytopenia, neutropenia</i>
Rituksimabi	B-solulymfoomat KLL Nivelreuma	Vakavat infektiot: <i>opportunistiset infektiot, latentin infektion aktivaatio</i>	Tuumorilyysi- ja sytokiinisyyndrooma
Bevasitsumabi	Erilaiset karsinoomat	Infektiot Käsi- jalkaoireyhtymä	Maha-suolikanavan perforaatio Hypertensio Tromboosit Neutropenia Yliherkkyyssreaktiot
Natalitsumabi	MS-tauti	Infektiot: <i>latentin infektion aktivaatio, opportunistiset infektiot</i>	Immunologiset häiriöt: <i>infuusio- ja yliherkkyyssreaktiot, tehon menetys (vasta-aineet)</i> Maksahaitat
Filgrastiimi	Neutropenia	Syöpäsolujen stimulaatio Leukosytoosi Käänteishyljintäreaktio Trombosytopenia	Osteoporoosi Keuhkoreaktiot Lihäs- ja luukipu
Alfainterferoni	Eräät hematologiset maligniteetit ja karsinoomat Krooniset hepatiitit B ja C	Liiallinen immunostimulaatio: <i>Flunssaoireet, autoimmuunisairaudet</i> Syöpäkasvaimen stimulaatio	Yliherkkyyssreaktiot Masennus Silmäoireet Sytopeniat
Epoetiini	Anemia	Tromboosit Syöpäsolujen stimulaatio?	Hypertensio Trombosytoosi PRCA
Hepariini	Tromboosi (profylaksia) Epästabiili angina pectoris	Verenvuodot	Interaktiot Immunologiset haitat: <i>hepariinin aiheuttama trombosytopenia (HIT)</i> Trombosytoosi

PRCA = pure red cell anaemia; erytropoetiinivasta-aineiden aiheuttama vaikea anemia

Farmakologiseen vaikutukseen perustuvat haitat

Biologisilla lääkkeillä pyritään usein tehostamaan tai lamaamaan elimistön elintärkeitä fysiologisia toimintoja. Molemmissa tapauksissa on odotettavissa hankaluuksia, onneksi yleensä harvinaisia.

Monet tulehduksen vähentämiseen tarkoitetut biologiset lääkkeet huonontavat elimistön vastustuskykyä ja altistavat erityisesti opportunisti-infektioille, kuten sieni-infektioille, ja latenttien infektioiden aktivoitumiselle. Esimerkiksi anti-TNF-hoitoa saaneilla voi esiintyä tuberkuloosia, ja natalitsumabi- ja rituksimabihoitoa saaneet voivat sairastua vaikeaan JC-viruksen aiheuttamaan keskushermostoinfektioon (PML).

Immunogeenisyys

Normaali immuunijärjestelmä tunnistaa biologiset lääkkeet vieraiksi, mutta usein siitä ei seuraa merkittäviä haittoja. Esimerkiksi insuliinihoito aiheuttaa yllättävän harvoin immunologisia ongelmia. Sen sijaan hemofiliapotilailla immuunireaktio hyytymistekijöitä vastaan aiheuttaa hyvin hankalasti hoidettavan verenvuotoriskin.

Nivelreuman hoidossa käytettävien TNF-vasta-aineiden teho vähenee, koska potilaan immuunivaste neutraloi lääkkeen vaikutusta. Tämän vuoksi TNF-inhibiittoreita käytetään yhdessä metotreksaatin kanssa, jolloin vasta-ainemuodostus vähenee.

Riskinhallinta

Biologisia lääkkeitä pidetään täsmälääkkeinä, ja niiden hyödylliset ja haitalliset vaikutukset voidaan usein ennustaa. Yllätyksiä esiintyy silti, ikäviäkin.

Tavanomaiset prekliiniset farmakologiset ja toksikologiset tutkimukset eivät usein auta ennakoimaan biologisten lääkkeiden haittoja. Biologiset lääkeaineet ovat usein lajispesifisiä, jolloin tavallisissa koe-eläimissä ei yleensä voida tutkia lääkkeen farmakologisia vaikutuksia. Lisäksi vieraassa lajeissa lääkeaine on useimmiten immunogeeninen, jolloin koetulokset ovat epäluotettavia.

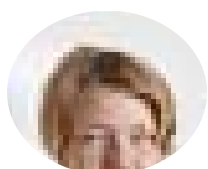
Harvinaisten ja hitaasti ilmaantuvien haittojen, kuten erytropoetiinivasta-aineiden aiheuttaman punasoluaplasian tai TNF-vasta-aineiden indusoimien lymfoomien, havaitseminen ei ole yleensä mahdollista laajoissakaan kontrolloiduissa kliinisissä lääketutkimuksissa.

Toisaalta spontaaniraporttien perusteella on erittäin vaikea päätellä lääkkeen ja haitan syy-yhteyttä. Tämän vuoksi monien biologisten lääkkeiden kohdalla on päädytty erityisiin toimenpiteisiin, kuten käyttäjärekistereiden perustamiseen ja farmakoepidemiologisiin tutkimuksiin.



Sirku Saarela

FT, Proviisori
Erikoistutkija, Fimea



Jaana Vesterinen

FT, dosentti
Erikoistutkija, Fimea



Pekka Kurki

LKT

Dosentti, Helsingin yliopisto

LISÄÄ AIHEESTA

Biosimilaarit – lääkealan kuuma peruna 2013

(http://sic.fimea.fi/1_2013/biosimilaarit_laakealan_kuuma_peruna_2013)

Biologisten lääkkeiden käyttö Suomessa

(http://sic.fimea.fi/1_2014/biologisten_laakkeiden_kaytto_suomessa)

Biosimilaarit testaavat lääkkeen määräjien kustannustietoisuuden

(http://sic.fimea.fi/arkisto/2016/1_2016/jarkeva-laakehoito/biosimilaarit-testaavat-laakkeen-maaraajien-kustannustietoisuuden)